

© Д.В. Иващенко<sup>1</sup>, К.А. Рыжикова<sup>1</sup>, Ж.А. Созаева<sup>1</sup>, Ю.А. Пименова<sup>1</sup>, Е.А. Гришина<sup>1</sup>,  
М.С. Застрожин<sup>1,2</sup>, А.Д. Агузаров<sup>2</sup>, Л.М. Савченко<sup>1</sup>, Е.А. Брюн<sup>1,2</sup>, Д.А. Сычѳв<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,  
Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Московский научно-практический центр наркологии, Москва, Российская Федерация

# Влияние полиморфизмов генов *CYP3A5*, *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP2D6* на профиль безопасности феназепама при синдроме отмены алкоголя

**Введение.** Широко применяемый в России и странах Содружества Независимых Государств лекарственный препарат феназепам ранее не изучался в клинических фармакогенетических исследованиях. При этом прием феназепама сопряжен с высоким риском развития неблагоприятных побочных реакций. Персонализация терапии феназепамом — важная задача обеспечения комплаентности. В метаболизме бензодиазепиновых транквилизаторов задействованы изоферменты *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2C9* и *CYP2C19*.

**Цель** — проанализировать влияние полиморфизмов генов *CYP3A5*, *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP2D6* на профиль безопасности феназепама при синдроме отмены алкоголя. **Материалы и методы.** В исследование были включены 102 пациента мужского пола с диагнозом неосложненного синдрома отмены алкоголя (F10.3 по МКБ-10). Динамическое наблюдение длилось 6 сут, в течение которых пациенты принимали феназепам. Определение полиморфных вариантов генов *CYP3A5\*3*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3*, *CYP2C19\*17*, *CYP2C9\*2*, *CYP2C9\*3*, *CYP2D6\*4* осуществлялось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Безопасность терапии оценивалась при помощи Шкалы оценки нежелательных эффектов. Анализ данных проводился в программном пакете SPSS Statistics 21.0. Гаплотипический анализ проведен при помощи онлайн-инструмента SNPStat. **Результаты.** В общей выборке участников исследования (n=102) *CYP2C9\*3* повышал риск в градациях «Увеличение длительности сна» (OR 1,46; 95% доверительный интервал 1,11–1,9; p=0,037) и «Запор» (OR 13,1; 95% CI 1,44–119,2; p=0,02). В подгруппе монотерапии феназепамом (n=64) генотип *CYP3A5\*3 GA* увеличивал риск большей выраженности неблагоприятных побочных реакций по мнению пациента (OR 2,79; 95% доверительный интервал 1,26–6,22; p=0,031), *CYP2C9\*3* — риск увеличения длительности сна (OR 1,57; 95% доверительный интервал 1,14–2,17; p=0,034). Гаплотип *CYP3A5\*3-CYP2C19\*2-CYP2C19\*17 (G-G-T)* был ассоциирован с повышением риска нарушений концентрации внимания (OR 2,86; 95% доверительный интервал 0,96–8,50; p=0,061). **Заключение.** В результате проведенного исследования установлено, что полиморфные варианты *CYP2C9\*3*, *CYP3A5\*3* и *CYP2C19\*2* приводят к ухудшению переносимости феназепама у пациентов с синдромом отмены алкоголя. При анализе гаплотипов только *CYP3A5\*3-CYP2C19\*2-CYP2C19\*17 (G-G-T)* являлся значимым предиктором нежелательной побочной реакции на феназепам.

**Ключевые слова:** фармакогенетика, феназепам, цитохром P450, гаплотипы, безопасность.

(Для цитирования: Иващенко Д.В., Рыжикова К.А., Созаева Ж.А., Пименова Ю.А., Гришина Е.А., Застрожин М.С., Агузаров А.Д., Савченко Л.М., Брюн Е.А., Сычѳв Д.А. Влияние полиморфизмов генов *CYP3A5*, *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP2D6* на профиль безопасности феназепама при синдроме отмены алкоголя. Вестник РАМН. 2018;73(3):206–214. doi: 10.15690/vramn989)

## Обоснование

Феназепам — широко применяемый в медицине бензодиазепиновый транквилизатор отечественного производства [1–3]. Данный препарат назначают по разным показаниям, а именно: купирование синдрома отмены алкоголя, тревожные и панические расстройства, психотические состояния и др. [4]. Учитывая, что именно с феназепама начинается фармакотерапия в наркологическом стационаре, от него зависит дальнейшая комплаентность больного к лечению алкоголизма. При приеме феназепама возможно развитие нежелательных побочных реакций разной степени тяжести [5]. Персонализированные подходы к назначению препарата ранее не изучались.

В метаболизме бензодиазепиновых транквилизаторов задействованы изоферменты *CYP3A4*, *CYP3A5* и *CYP2C19* [6], имеются также указания на роль *CYP2D6* и *CYP2C9* [7, 8]. Таким образом, предметом фармакогенетических исследований являются полиморфные варианты генов данных цитохромов.

## Полиморфные варианты *CYP3A4/5*

Гены изоферментов *CYP3A4* и *CYP3A5* располагаются на соседних локусах 7-й хромосомы [9]. Структурная близость их молекул приводит к тому, что до 85% их субстратов являются общими [10]. *CYP3A5* часто составляет не менее 50% экспрессируемых изоферментов семейства *CYP3A* [9, 10]. Ген *CYP3A4* является низкополиморфным, особенно среди европеоидов [9]. *CYP3A5* считается высокополиморфным: описано до 25 его аллельных вариантов (обозначаются как \*1–\*9); функциональной аллелью считается *CYP3A5\*1* [11]. У европеоидов очень распространен полиморфный вариант гена *CYP3A5\*3 (rs776746, A>G)*, который характеризуется сниженной экспрессией фермента; носители генотипа *CYP3A5\*3/\*3* не экспрессируют его вовсе [11]. При носительстве *CYP3A5\*1* более 50% субстратов *CYP3A* метаболизируются изоферментом *CYP3A5*. По разным данным, от 82 до 95% европеоидов являются носителями *CYP3A5\*3* или аллели G данного полиморфизма [11].

**Полиморфные варианты CYP2C19**

Ген *CYP2C19* насчитывает более 30 полиморфных вариантов (от *CYP2C19\*1A* до \*35) [12]. Основными полиморфизмами, ассоциированными с замедлением скорости метаболизма субстратов *CYP2C19*, являются *CYP2C19\*2* и *CYP2C19\*3* [12]. Другой активно изучаемый полиморфизм — *CYP2C19\*17* — связан с ускорением метаболизма субстратов *CYP2C19*, так как приводит к увеличенной экспрессии белка в печени даже при гетерозиготном носительстве [13].

**Полиморфные варианты CYP2C9**

Активность *CYP2C9* также является генетически детерминированной [14]. Два наиболее клинически значимых полиморфных варианта гена *CYP2C9* — *CYP2C9\*2* (*rs1799853*) и *CYP2C9\*3* (*rs1057910*). Их носительство ассоциировано с замедлением активности изофермента *CYP2C9* [14].

**Полиморфные варианты CYP2D6**

Изофермент цитохрома P450 *CYP2D6* считается вторым по значимости метаболитом лекарственных средств: он осуществляет оксидацию (I фаза метаболизма) 30–35% применяемых медикаментов [15]. Кроме того, *CYP2D6* участвует в метаболизме большинства психотропных препаратов [15]. Активность данного цитохрома является генетически детерминированной; ген *CYP2D6* — высокополиморфный, на сегодня известно более 100 полиморфных вариантов [14, 15]. Полиморфизмы *CYP2D6\*3*, \*4, \*5, \*6 связаны с медленной скоростью метаболизма (низкая активность, низкая экспрессия белка), *CYP2D6\*10*, \*17, \*29 и \*41 ассоциированы с «промежуточным» типом метаболизма; дупликация

или мультипликация активных аллельных вариантов *CYP2D6\*1* и \*2 приводит к повышенной активности изофермента [15].

Фармакогенетические исследования различных бензодиазепинов установили роль полиморфизмов генов *CYP2C19* и *CYP2C9*, возможна роль *CYP3A4/5* и *CYP2D6* [7, 13, 16]. В связи с этим необходимо проведение фармакогенетических исследований феназепама, так как данный препарат не применяется за рубежом.

Результаты ассоциативных фармакогенетических исследований полиморфизмов генов *CYP3A5\*3*, *CYP2C9\*2* и \*3, *CYP2C19\*2* и \*17, *CYP2D6\*4*, посвященных вопросам безопасности применения феназепама у пациентов с синдромом отмены алкоголя, были опубликованы нами ранее [17–20].

Цель исследования — проанализировать влияние полиморфизмов генов *CYP3A5*, *CYP2C9*, *CYP2C19* и *CYP2D6* на профиль безопасности феназепама при синдроме отмены алкоголя с расчетом чувствительности и специфичности каждого биомаркера, а также с проведением гаплотипического анализа.

**Методы****Дизайн исследования**

Данное исследование является наблюдательным, выборочным, проспективным, неконтролируемым.

**Критерии соответствия****Критерии включения:**

- установленный диагноз неосложненного синдрома отмены алкоголя (F10.3 по МКБ-10);

© D.V. Ivashchenko<sup>1</sup>, K.A. Ryzhikova<sup>1</sup>, Zh.A. Sozaeva<sup>1</sup>, Yu.A. Pimenova<sup>1</sup>, E.A. Grishina<sup>1</sup>, M.S. Zastrozhin<sup>1, 2</sup>, A.D. Aguzarov<sup>2</sup>, L.M. Savchenko<sup>1, 2</sup>, E.A. Bryun<sup>1, 2</sup>, D.A. Sychev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow Research Practical Center of Narcology, Moscow, Russian Federation

## Impact of *CYP3A5*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, and *CYP2D6* Polymorphisms on Phenazepam Safety in Patients with Alcohol Withdrawal Syndrome

**Introduction:** Phenazepam is the Russian original benzodiazepine tranquilizer. We conducted first pharmacogenetic study on Phenazepam's safety in patients with alcohol withdrawal syndrome. Isoenzymes *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2C9*, and *CYP2C19* are involved into benzodiazepine tranquilizers' metabolism. **Aim:** To determine predictive value of *CYP3A5*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, and *CYP2D6* genetic polymorphisms and their haplotypes for adverse reaction risk associated with the treatment with phenazepam. **Materials and methods:** The study enrolled 102 male patients with non-complicated alcohol withdrawal syndrome (F10.3 by ICD-10) who entered the study group in 24 hours after the admission to hospital and was administered Phenazepam for 6 days. Therapy safety was evaluated with UKU Side Effects Rating Scale on the 6th day of treatment. 5 ml of venous blood was collected from each participant for genotyping to detect *CYP3A5\*3*, *CYP2C9\*2*, *CYP2C9\*3*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3*, *CYP2C19\*17*, and *CYP2D6\*4* polymorphisms by real-time polymerase chain reaction. Haplotype analysis was performed by SNPSStats online-tool. Statistical analysis was made in SPSS Statistics 21.0. **Results:** In overall sample (n=102) *CYP2C9\*3* increased risk of «Increased duration of sleep» (OR 1.46; 95% CI 1.11–1.9; p=0.037) and «Constipation» (OR 13.1; 95% CI 1.44–119.2; p=0.02). The following results in subgroup «Phenazepam's monotherapy» (n=64) were observed: *CYP3A5\*3* increased global severity of adverse drug reactions according to patient's opinion (OR 2.79; 95% CI 1.26–6.22; p=0.031); *CYP2C9\*3* led to «Increased duration of sleep» (OR 1.57; 95% CI 1.14–2.17; p=0.034). Haplotype *CYP3A5\*3-CYP2C19\*2-CYP2C19\*17* (G-G-T) was associated with increased risk of «Concentration difficulties» (OR 2.86; 95% CI 0.96–8.50; p=0.061). **Conclusion:** The study findings confirmed that *CYP2C9\*3*, *CYP3A5\*3*, and *CYP2C19\*2* polymorphisms can decrease the phenazepam safety rate in patients with alcohol withdrawal syndrome. The result of haplotype analysis revealed that only *CYP3A5\*3-CYP2C19\*2-CYP2C19\*17* (G-G-T) can be used as a significant predictor of adverse reaction to phenazepam.

**Key words:** pharmacogenetics; phenazepam, Cytochrome P-450 Enzyme System, haplotypes, safety.

(**For citation:** Ivashchenko DV, Ryzhikova KA, Sozaeva ZA, Pimenova YuA, Grishina EA, Zastrozhin MS, Aguzarov AD, Savchenko LM, Bryun EA, Sychev DA. Impact of *CYP3A5*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, and *CYP2D6* Polymorphisms on Phenazepam Safety in Patients with Alcohol Withdrawal Syndrome. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73(3):206–214. doi: 10.15690/vramn989)

- возраст от 18 до 55 лет с целью исключения влияния возрастных особенностей на безопасность бензодиазепинов;
- согласие пациента на участие в исследовании.

**Критерии не включения:**

- наличие осложнений синдрома отмены алкоголя на момент госпитализации;
- наличие коморбидного к синдрому отмены алкоголя психического расстройства;
- наличие противопоказаний для приема транквилизаторов из группы бензодиазепинов;
- положительный экспресс-тест на наркотики при госпитализации;
- наличие хронического соматического заболевания в стадии декомпенсации, требующего лечения в отделении интенсивной терапии.

**Критерии исключения:**

- развитие тяжелых осложнений синдрома отмены алкоголя — делирий, судорожные припадки;
- выявление непереносимости транквилизаторов из группы бензодиазепинов;
- отказ больного от продолжения участия в исследовании.

**208 Условия проведения**

Исследование проводилось в наркологическом стационаре ГБУЗ «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения Москвы» с 13.10.2016 по 31.01.2017 г. Всего были включены 102 пациента (100% мужчин) с неосложненным синдромом отмены алкоголя (F10.3 по МКБ-10), все пациенты страдали синдромом алкогольной зависимости (F10.2 по МКБ-10). Каждый участник был включен в исследование не позднее чем через 24 ч с момента госпитализации. От каждого пациента было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Генотипирование проводилось на базе Научно-исследовательского центра ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (далее РМАНПО).

**Продолжительность исследования**

Динамическое наблюдение за участниками исследования продолжалось 5 сут, согласно общепринятым клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи по купированию синдрома отмены алкоголя [21]. Сроки проведения исследования — с 13.10.2016 по 01.02.2017 г.

**Описание медицинского вмешательства**

Все участники исследования получали необходимую медицинскую помощь: детоксикационную и медикаментозную терапию, в которую включался бензодиазепиновый транквилизатор — бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, или феназепам (торговое наименование «Фензитат»; таблетки по 1 мг; производитель ОАО «Татхимфармпрепараты», Казань, Россия). Кроме феназепама, часть больных (n=38) получала также карбамазепин (торговое наименование «Карбамазепин»; таблетки по 200 мг; производитель ЗАО «АЛСИ Фарма», Москва, Россия) и/или Паглюферал 3 (содержит фенорбарбитал, папаверин, кальция глюконат, бромизовал, кофеин-бензоат натрия; таблетки по 100 мг; производитель ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика», Москва, Россия). Карбамазепин назначался на усмотрение лечащего врача

в дозе 300 мг/сут, Паглюферал — в дозе 200 мг на ночь для усиления снотворного эффекта.

На 6-е сут оценивалось наличие неблагоприятных побочных реакций при помощи оценочной шкалы побочного действия UKU (Side-Effects Rating Scale) [22], проводилось взятие 5 мл венозной крови.

**Исходы исследования**

Конечной точкой исследования была частота неблагоприятных побочных реакций согласно оценке состояния пациента на 6-е сут по шкале UKU Side Effects Rating Scale [22].

**Анализ в подгруппах**

Пациенты были поделены на подгруппы согласно получаемой фармакотерапии: подгруппа «Монотерапия феназепамом» включала 64 пациента, подгруппа «Комбинированная фармакотерапия» — 38. В рамках данной части исследования отдельный анализ в подгруппе «Комбинированная фармакотерапия» не проводился.

**Генотипирование**

Из образцов крови была выделена нативная ДНК с использованием коммерческих наборов (производитель ООО «НПФ Синтол», Москва, Россия). Выделенная ДНК была заморожена при -80 °С и в дальнейшем использована для генотипирования.

Количество и качество экстрагированной ДНК тестируются на пригодность для последующих ферментативных реакций с помощью спектрофотометра для микрообъемов NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, Нью-Йорк, США). В каждый раунд экстракции включали контроль на контаминацию ДНК Homo sapiens. Образцы ДНК хранились в элюирующем буфере при температуре -80 °С. Определение полиморфных вариантов CYP3A5\*3 (rs776746, A>G, доминантный аллель A), CYP2C9\*2 (rs1799853, 430C>T, доминантный аллель C) и CYP2C9\*3 (rs1057910, 1075A>C, доминантный аллель A), CYP2C19\*2 (rs4244285, 681G>A, доминантный аллель G), CYP2C19\*3 (rs4986893, 636G>A, доминантный аллель G), CYP2C19\*17 (rs12248560, -806C>T, доминантный аллель C), CYP2D6\*4 (rs3892097, G>A, доминантный аллель G) осуществлялось путем полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (использованы коммерческие наборы ООО «НПФ Синтол») на детектирующем амплификаторе CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, США).

**Этическая экспертиза**

Исследование было одобрено заседанием локального этического комитета РМАНПО от 13.09.2016 г., протокол № 9.

**Статистический анализ**

Размер выборки предварительно не рассчитывался. После завершения набора материала нами был проведен расчет мощности выборки для проведения анализа риска развития неблагоприятной побочной реакции при помощи точного критерия Фишера. Отношение распространенности генотипов изученных полиморфизмов CYP3A5\*3, CYP2C19\*2, CYP2C9\*2, CYP2C9\*3 и CYP2D6\*4 в выборке составило 0,8:0,2 (доминантные гомозиготы — рецессивные гомозиготы + гетерозиготы). Уровень  $\alpha=0,05$ . Мощность анализа  $\beta=0,8$ . Расчет проводился при помощи онлайн-калькулятора ClinCalc (clincalc.com). В результате было установлено, что достаточной для про-

ведения теста Фишера является выборка из 21 человека. Таким образом, существующая выборка  $n=102$  является достаточно мощной для анализа, запланированного в рамках настоящего исследования.

Статистическая обработка данных проводилась в программном пакете SPSS Statistics 21.0. Определение чувствительности и специфичности биомаркеров как предикторов конкретных неблагоприятных побочных реакций проводилось при помощи точного критерия Фишера. Гаплотипический анализ проводился при помощи онлайн-инструмента SNPStats (<https://www.snpstats.net/snpstats/start.htm?q=snpstats/start.htm>). При проведении гаплотипического анализа каждый пункт шкалы UKU Side Effects Rating Scale, соответствующий определенной неблагоприятной побочной реакции, был закодирован как «0» — отсутствие неблагоприятной побочной реакции или «1» — наличие неблагоприятной побочной реакции в любой степени выраженности. В дальнейшем проводился пошаговый анализ ассоциации гаплотипов полимор-

физмов генов фармакокинетических факторов с каждой неблагоприятной побочной реакцией в следующих комбинациях: *CYP2C9\*2-CYP2C9\*3*, *CYP2C19\*2-CYP2C19\*17*, *CYP3A5\*3-CYP2C9\*2-CYP2C9\*3*, *CYP3A5\*3-CYP2C19\*2-CYP2C19\*17*, *CYP2C9\*2-CYP2C9\*3-CYP2C19\*2*. Анализ проводился дважды: в общей выборке пациентов ( $n=102$ ) и среди участников исследования, принимавших феназепам в виде монотерапии ( $n=64$ ). Для определения достоверности различий между параметрами использовалась величина  $p<0,05$ , значения  $0,05<p<0,09$  были определены как «тенденция к достоверности».

**Результаты**

**Объекты (участники) исследования**

Распределение генотипов и аллелей изученных полиморфизмов представлено в табл. 1. Значимых отличий от распределения Харди–Вайнберга не выявлено.

**Таблица 1.** Распределение аллелей и генотипов изученных полиморфных маркеров среди участников исследования

Ген	Генотипы и аллели	<i>n</i>	%	Значимость отличий от распределения по Харди–Вайнбергу ( <i>p</i> )
<i>CYP3A5</i>	GG	84	82,4	0,328
	GA	18	17,6	
	AA	0	0	
	G	102	100	
	A	18	17,6	
<i>CYP2C9*2</i>	CC	81	79,4	0,486
	CT	19	18,6	
	TT	2	2,0	
	C	100	98,0	
	T	21	21,6	
<i>CYP2C9*3</i>	AA	83	81,4	0,299
	AC	19	18,6	
	CC	0	0,0	
	A	102	100,0	
	C	19	18,6	
<i>CYP2C19*2</i>	GG	78	76,5	0,75
	GA	23	22,5	
	AA	1	1,0	
	G	101	99,0	
	A	24	23,5	
<i>CYP2C19*3</i>	GG	101	99,0	0,9
	GA	1	1,0	
	AA	0	0,0	
	G	102	99,0	
	A	1	1,0	
<i>CYP2C19*17</i>	CC	63	61,8	0,231
	CT	30	29,4	
	TT	9	8,8	
	C	93	91,2	
	T	39	39,6	
<i>CYP2D6*4</i>	GG	78	76,5	0,72
	GA	24	23,5	
	AA	0	0,0	
	G	102	100	
	A	24	23,5	

Анализ демографических и клинико-anamнестических характеристик участников исследования обнаружил некоторые различия между носителями «дикого» и полиморфного генотипов некоторых генов. Однако ни в одном случае нами не было установлено влияния данных факторов на безопасность фармакотерапии [17–20], поэтому этим можно пренебречь.

**Основные результаты исследования**

**Чувствительность и специфичность изученных фармакогенетических биомаркеров для прогнозирования неблагоприятных побочных реакций при приеме феназема**

В данный анализ нами были включены значимые ассоциации полиморфизмов с определенными неблагоприятными побочными реакциями, выявленные в ходе клинического исследования. В результате нами установлено, что в общей выборке пациентов генотип *CYP2C9\*3 AC+CC* повышал риск «Увеличения длительности сна» и «Запора»; генотип *CYP2C19\*2 GA+AA* на уровне слабого тренда увеличивал риск «Сердцебиения/тахикардии» и «Ортостатического головокружения» (табл. 2).

В подгруппе «Монотерапия феназепамом» генотип *CYP3A5\*3 GA* увеличивал риск большей выраженности неблагоприятных побочных реакций по мнению пациента, *CYP2C9\*3 AC+CC* — риск «Увеличения длительности сна» (см. табл. 2).

**Гаплотипический анализ**

Пошаговый анализ ассоциации гаплотипов с неблагоприятными побочными реакциями, согласно шкале UKU Side Effects Rating Scale, в общей выборке пациентов ( $n=102$ ) выявил повышение частоты развития таких явлений, как «Нарушения концентрации внимания», «Увеличение яркости и интенсивности сновидений» у носителей гаплотипов *CYP3A5\*3-CYP2C19\*2-CYP2C19\*17 A-G-T* и *G-G-T* соответственно (см. табл. 2). В то же время обнаружено значимое снижение частоты неблагоприятной побочной реакции «Увеличение продолжительности сна», «Запор», «Ортостатическое головокружение», «Сердцебиение/тахикардия» у носителей определенных гаплотипов. Подробно результаты представлены в табл. 3.

Анализ подгруппы пациентов, принимавших феназепам в виде монотерапии, установил только ас-

**Таблица 2.** Результаты анализа чувствительности и специфичности генотипов как предикторов развития отдельных неблагоприятных побочных реакций

Полиморфизм и генотип	НПР	OR (95% CI)	Чувствительность, %	Специфичность, %	<i>p</i>
Общая выборка ( $n=102$ )					
<i>CYP2C9*3 AC+CC</i>	Увеличение длительности сна	1,46 (1,11–1,9)	25	92,1	0,037
	Запор	13,1 (1,44–119,2)	75	83,7	0,02
<i>CYP2C19*2 GA+AA</i>	Сердцебиение / тахикардия	4,33 (1,04–18,02)	57,1	78,9	0,051
	Ортостатическое головокружение	2,53 (1,05–6,07)	43,8	80,2	0,054
Подгруппа «Монотерапия феназепамом» ( $n=64$ )					
<i>CYP3A5*3 GA</i>	Большая выраженность НПР по мнению пациента	2,79 (1,26–6,22)	43,8	85,4	0,031
<i>CYP2C9*3 AC+CC</i>	Увеличение длительности сна	1,57 (1,14–2,17)	32,5	91,7	0,034

*Примечание.* НПР — неблагоприятная побочная реакция, OR (odds ratio) — отношение шансов, CI (confidence interval) — доверительный интервал.

**Таблица 3.** Результаты гаплотипического анализа риска развития неблагоприятной побочной реакции в общей выборке пациентов ( $n=102$ )

Все участники исследования ( $n=102$ )				
НПР	Гаплотипы	Частота встречаемости	OR	<i>p</i>
<i>CYP2C9*2-CYP2C9*3</i>				
Увеличение продолжительности сна	C-C	0,0931	0,26 (0,07–0,99)	0,05
Запор	C-C	0,0931	0,08 (0,01–0,83)	0,037
<i>CYP2C9*2-CYP2C9*3-CYP2C19*2</i>				
Ортостатическое головокружение	C-A-A	0,1079	0,21 (0,06–0,73)	0,015
Увеличение продолжительности сна	C-C-G	0,0846	0,30 (0,08–1,16)	0,084
Сердцебиение/тахикардия	C-A-A	0,1041	0,11 (0,02–0,70)	0,022

**Таблица 3.** Результаты гаплотипического анализа риска развития неблагоприятной побочной реакции в общей выборке пациентов ( $n=102$ ) (Окончание)

Все участники исследования ( $n=102$ )				
НПР	Гаплотипы	Частота встречаемости	OR	$p$
<i>CYP2C19*2-CYP2C19*17</i>				
Сердцебиение/тахикардия	A-C	0,1176	0,16 (0,04–0,72)	0,019
Ортостатическое головокружение	A-C	0,1176	0,34 (0,12–0,99)	0,05
<i>CYP3A5*3-CYP2C19*2-CYP2C19*17</i>				
Нарушения концентрации внимания	G-G-T	0,2215	2,86 (0,96–8,50)	0,061
Сердцебиение/тахикардия	G-A-C	0,1056	0,21 (0,04–1,14)	0,074
Увеличение яркости и интенсивности сновидений	A-G-T	0,0097	58,44 (56,91–60,02)	<0,0001

Примечание. НПР — неблагоприятная побочная реакция, OR (odds ratio) — отношение шансов.

**Таблица 4.** Результаты гаплотипического анализа риска развития неблагоприятной побочной реакции в подгруппе пациентов, принимавших феназепам в виде монотерапии ( $n=64$ )

Монотерапия феназепамом ( $n=64$ )				
НПР	Гаплотипы	Частота встречаемости	OR	$p$
<i>CYP2C9*2-CYP2C9*3</i>				
Увеличение продолжительности сна	C-C	0,1172	0,18 (0,04–0,91)	0,042
<i>CYP2C9*2-CYP2C9*3-CYP2C19*2</i>				
Увеличение продолжительности сна	C-C-G	0,111	0,19 (0,04–1,00)	0,055
Ортостатическое головокружение	C-A-A	0,1121	0,15 (0,02–1,03)	0,058

Примечание. НПР — неблагоприятная побочная реакция, OR (odds ratio) — отношение шансов.

социации гаплотипов *CYP2C9\*2-CYP2C9\*3* (C-C) и *CYP2C9\*2-CYP2C9\*3-CYP2C19\*2* (C-C-G и C-A-A) с неблагоприятными побочными реакциями «Ортостатическое головокружение» и «Увеличение продолжительности сна» (табл. 4). Данные гаплотипы ассоциировались со снижением риска развития неблагоприятных побочных реакций.

### Нежелательные явления

Не отмечались.

### Обсуждение

Полученные результаты по расчету прогностической значимости отдельных полиморфных маркеров указали на ведущую роль *CYP2C9\*3*, *CYP2C19\*2* и *CYP3A5\*3*. Выявленные ассоциации согласуются с ролью данных полиморфных вариантов в изменении активности соответствующих изоферментов и, как следствие, — скоростью элиминации субстратов. Но есть исключение — полиморфизм *CYP3A5\*3*: его носительство приводит к повышенной экспрессии изофермента *CYP3A5* и ускорению окисления субстратов *CYP3A*. В литературе нет указаний на то, что данный полиморфный маркер может ухудшать переносимость бензодиазепиновых транквилизаторов. Возможно, наблюдаемое ухудшение переносимости препарата связано с фармакологической активностью метаболита — 3-гидроксифеназепама.

В результате выполнения гаплотипического анализа получились неожиданные результаты. Так, согласно проведенным исследованиям влияния отдельных полиморфизмов на риск развития неблагоприятных побочных реакций, во всех случаях носительство *CYP3A5\*3*, *CYP2C9\*2*, *CYP2C9\*3* и *CYP2C19\*2* ассоциировалось с ухудшением переносимости фармакотерапии [3–6]. Но гаплотипы большинства полиморфизмов, напротив, чаще сочетались со снижением вероятности развития определенных неблагоприятных побочных реакций. Это выглядит противоречиво, так как в гаплотипах присутствуют маркеры замедления активности соответствующих изоферментов. Предположить протективную роль аллелей, ассоциированных с «быстрым» или «ускоренным» метаболизмом, можно для гаплотипов *CYP2C19\*2-CYP2C19\*17* и *CYP3A5\*3-CYP2C19\*2-CYP2C19\*17*. Но это сомнительно ввиду того, что исключительно для гаплотипов *CYP3A5\*3-CYP2C19\*2-CYP2C19\*17* (A-G-T) и (G-G-T) было показано негативное влияние на переносимость феназепама: для неблагоприятной побочной реакции «Увеличение яркости и интенсивности сновидений» (OR 58,44; 95% доверительный интервал 56,91–60,02;  $p<0,001$ ) и «Нарушения концентрации внимания» (OR 2,86; 95% доверительный интервал 0,96–8,50;  $p=0,061$ ) соответственно (см. табл. 3). Хотя частота встречаемости гаплотипа (A-G-T) в нашей выборке является очень низкой (0,9%), и поэтому его прогностическая ценность сомнительна.

Таким образом, проведенный гаплотипический анализ неожиданно не подтвердил обнаруженные ранее ассоциации отдельных полиморфных маркеров с развитием неблагоприятных побочных реакций при приеме феназепама у пациентов с синдромом отмены алкоголя. Требуется проведение комбинаторного анализа (в отличие от гаплотипического, расчет касается носительства не аллелей, а генотипов) для уточнения результатов.

### Резюме основного результата исследования

Предикторами развития неблагоприятных побочных реакций при терапии синдрома отмены алкоголя с применением феназепама являются полиморфизмы *CYP3A5\*3* и *CYP2C9\*3*. Были рассчитаны прогностическая значимость, чувствительность и специфичность. Учет данных генетических факторов при подборе дозировки феназепама позволит избежать развития неблагоприятных побочных реакций и, как следствие, — инкомплаентности.

Гаплотипический анализ показал, что носительство гаплотипов *CYP3A5\*3-CYP2C19\*2-CYP2C19\*17* А-G-T и G-G-T ассоциировано с повышенным риском развития неблагоприятных побочных реакций при приеме феназепама.

### Обсуждение основного результата исследования

Анализ чувствительности и специфичности установил основные генетические предикторы развития неблагоприятных побочных реакций при приеме феназепама. Влияние полиморфизмов *CYP3A5\*3*, *CYP2C9\*3* на профиль безопасности феназепама было отмечено в соответствующих исследованиях, проведенных нами ранее [17–20]. Анализ чувствительности и специфичности позволил исключить из числа предикторов полиморфные варианты, роль которых сомнительна, и поэтому они не могут быть пока обозначены как значимые факторы риска непереносимости феназепама.

Гаплотипический анализ не установил значимой роли сочетаний аллелей нескольких полиморфных маркеров в повышении риска развития неблагоприятных побочных реакций при приеме феназепама. Вполне возможно, что отсутствие закономерности действительно имеет место: сочетание разных аллелей изученных полиморфных вариантов не является значимым фактором риска развития неблагоприятных побочных реакций. С другой стороны, гаплотипы *CYP3A5\*3-CYP2C19\*2-CYP2C19\*17* А-G-T и G-G-T ассоциировались с повышенным риском неблагоприятных побочных реакций. В составе данного гаплотипа — два полиморфных варианта, ассоциированных с ускоренным метаболизмом субстрата — *CYP3A5\*3* и *CYP2C19\*17*. Эта находка является парадоксальной наряду с тем, что носительство *CYP3A5\*3* само по себе существенно увеличивает риск непереносимости феназепама. Возможно, возрастание частоты и выраженности неблагоприятных побочных реакций обусловлено ускоренным образованием активного метаболита лекарственного средства — 3-ОН-феназепама. Профиль безопасности данной субстанции не изучен, поэтому нельзя сказать, как проявляются его эффекты в организме.

В дальнейшем планируется провести гаплотипический анализ с включением дополнительных фармакокинетических факторов, а также комбинаторный анализ генотипов для выявления наиболее значимых сочетаний — предикторов неблагоприятных побочных реакций феназепама.

### Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет следующие ограничения: сложный контингент пациентов (выявление неблагоприятных побочных реакций у больных с синдромом отмены алкоголя затруднено вследствие собственно являемой абстиненции, которые могут быть спутаны с эффектами лекарств), наличие подгруппы с комбинированной фармакотерапией (структура неблагоприятных побочных реакций в данной подгруппе влияет на результаты общей выборки).

### Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что полиморфные варианты *CYP2C9\*3*, *CYP3A5\*3* и *CYP2C19\*2* являются вероятными предикторами неблагоприятных побочных реакций при приеме феназепама пациентами с синдромом отмены алкоголя. Носительство гаплотипа *CYP3A5\*3-CYP2C19\*2-CYP2C19\*17* (G-G-T) приводило к увеличению риска «Нарушения концентрации внимания» при приеме феназепама. Было показано, что другие гаплотипы полиморфизмов *CYP3A5\*3*, *CYP2C9\*2*, *CYP2C9\*3*, *CYP2C19\*2* и *CYP2C19\*17* не являются значимыми предикторами развития неблагоприятных побочных реакций феназепама.

### Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-315-00005.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанного с проведением исследования и публикацией настоящей статьи, о котором стоит сообщить.

### Участие авторов

Ивашенко Д.В. — разработка дизайна исследования, набор участников исследования, взятие биоматериала, проведение генотипирования, статистическая обработка данных, написание статьи; Рыжикова К.А. — проведение генотипирования, проверка и редактирование текста статьи; Созаева Ж.А. — проведение генотипирования, проверка и редактирование текста статьи; Гришина Е.А. — разработка дизайна лабораторной части исследования, проведение генотипирования, проверка и редактирование текста статьи; Застрожин М.С. — участие в наборе участников исследования, проверка и редактирование текста статьи; Агузаров А.Д. — участие в наборе участников исследования, проверка и редактирование текста статьи; Савченко Л.М. — разработка дизайна клинической части исследования, проверка и редактирование текста статьи; Брюн Е.А. — разработка дизайна исследования, проверка и редактирование текста статьи; Сычев Д.А. — идея проведения исследования, разработка дизайна исследования, проверка и редактирование текста статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Перспективы поиска новых анксиолитиков // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. — 2002. — Т.65. — №5 — С. 4–17. [Voronina TA, Seredenin SB. Prospects of the search for novel anxiolytics. *Experimental and clinical pharmacology*. 2002;65(5):4–17. (In Russ).]
2. Головенко Н.Я., Зинковский В.Г., Богатский А.В., и др. Сравнительное изучение экскреции метаболитов феназепама при однократном и множественном введении белым крысам // *Химико-фармацевтический журнал*. — 1979. — Т.13. — №1 — С. 21–26. [Golovenko NYa, Zinkovskii VG, Bogatskii AV, et al. Comparative study of the excretion of phenazepam metabolites during single and multiple administration to white rats. *Pharmaceutical chemistry journal*. 1979;13(1):21–26. (In Russ).]
3. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Незнамов Г.Г., Жердев В.П. *Феназепам. 25 лет в медицинской практике*. — М.: Наука; 2007. — 384 с. [Seredenin SB, Voronina TA, Neznamov GG, Zherdev VP. *Fenazepam. 25 let v meditsinskoi praktike*. Moscow: Nauka; 2007. 384 p. (In Russ).]
4. Осадший Ю.Ю., Вобленко Р.А., Арчаков Д.С., Тараканова Е.А. Место бензодиазепинов в современной терапии психических расстройств (обзор доказательных исследований) // *Современная терапия психических расстройств*. — 2016. — №1 — С. 2–10. [Osadshii YuYu, Voblenko RA, Archakov DS, Tarakanova E. Mesto benzodiazepinov v sovremennoi terapii psikhicheskikh rasstroistv (obzor dokazatel'nykh issledovaniy). *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. 2016;(1):2–10. (In Russ).]
5. Ладыженский М.Я., Городничев А.В., Костюкова Е.Г. Бензодиазепиновые анксиолитики: востребованы ли они сегодня? // *Современная терапия психических расстройств*. — 2014. — №2 — С. 20–25. [Ladyzhenskii MYa, Gorodnichev AV, Kostyukova EG. Benzodiazepinovyie anksiolitiki: vostrebovany li oni segodnya? *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. 2014;(2):20–25. (In Russ).]
6. Fukasawa T, Suzuki A, Otani K. Effects of genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes on the pharmacokinetics of benzodiazepines. *J Clin Pharm Ther*. 2007;4(32):333–341. doi: 10.1111/j.1365-2710.2007.00829.x.
7. Ham AC, Ziere G, Broer L, et al. CYP2C9 genotypes modify benzodiazepine-related fall risk: original results from three studies with meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;1(18):88.e1–88.e15. doi: 10.1016/j.jamda.2016.09.021.
8. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;4(92):414–417. doi: 10.1038/clpt.2012.96.
9. de Jonge H, Elens L, de Looor H, et al. The CYP3A4\*22 C>T single nucleotide polymorphism is associated with reduced midazolam and tacrolimus clearance in stable renal allograft recipients. *Pharmacogenomics J*. 2015;15(2):144–152. doi: 10.1038/tj.2014.49.
10. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet*. 2001;4(27):383–391. doi: 10.1038/86882.
11. Werk AN, Cascorbi I. Functional gene variants of CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(3):340–348. doi: 10.1038/clpt.2014.129.
12. Hiratsuka M. Genetic polymorphisms and in vitro functional characterization of CYP2C8, CYP2C9, and CYP2C19 allelic variants. *Biol Pharm Bull*. 2016;39(11):1748–1759. doi: 10.1248/bpb.b16-00605.
13. Fricke-Galindo I, Céspedes-Garro C, Rodrigues-Soares F, et al. Interethnic variation of CYP2C19 alleles, 'predicted' phenotypes and 'measured' metabolic phenotypes across world populations. *Pharmacogenomics J*. 2016;16(2):113–123. doi: 10.1038/tj.2015.70.
14. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013;138(1):103–141. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.
15. Lerena LA, Naranjo ME, Rodrigues-Soares F, et al. Interethnic variability of CYP2D6 alleles and of predicted and measured metabolic phenotypes across world populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(11):1569–1583. doi: 10.1517/17425255.2014.964204.
16. Jose M, Mathaiyan J, Kattimani S, et al. Role of CYP2C19 gene polymorphism in acute alcohol withdrawal treatment with loading dose of diazepam in a South Indian population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(7):807–812. doi: 10.1007/s00228-016-2061-x.
17. Ивашенко Д.В., Рыжикова К.А., Созаева Ж.А., и др. Влияние генетических полиморфизмов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 на профиль безопасности бензодиазепиновых транквилизаторов у больных с синдромом отмены алкоголя // *Наркология*. — 2017. — Т.16. — №4 — С. 52–66. [Ivashchenko DV, Ryzhikova KA, Sozaeva ZhA, et al. The influence of genetic polymorphisms CYP2C9\*2 and CYP2C9\*3 on benzodiazepine tranquilizers' safety profile in patients with alcohol withdrawal syndrome. *Narkologiya*. 2017;16(4):52–66. (In Russ).]
18. Ивашенко Д.В., Рыжикова К.А., Созаева Ж.А., и др. Изучение ассоциации полиморфизма гена CYP3A5 rs776746 с безопасностью феназепама у пациентов с синдромом отмены алкоголя // *Наркология*. — 2017. — Т.16. — №3 — С. 36–47. [Ivashchenko DV, Ryzhikova KA, Sozaeva ZhA, et al. Associations of CYP3A5 rs776746 genetic polymorphism with phenazepam safety in patients which suffers from alcohol withdrawal syndrome. *Narkologiya*. 2017;16(3):36–47. (In Russ).]
19. Ивашенко Д.В., Рыжикова К.А., Созаева Ж.А., и др. Полиморфизм CYP2D6\*4 (rs3892097) слабо ассоциирован с безопасностью бромдигидрохлорфенилбензодиазепина у пациентов с СОА: результаты фармакогенетического исследования // *Наркология*. — 2017. — Т.16. — №8 — С. 43–51 [Ivashchenko DV, Ryzhikova KA, Sozaeva ZhA, et al. CYP2D6\*4 polymorphism (rs3892097) is weakly associated with bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine's safety in patients with alcohol withdrawal syndrome: pharmacogenetics study results. *Narkologiya*. 2017;16(8):43–51. (In Russ).]
20. Ивашенко Д.В., Рыжикова К.А., Созаева Ж.А., и др. Фармакогенетическая оценка риска развития нежелательных побочных реакций при приеме бромдигидрохлорфенилбензодиазепина пациентами с синдромом отмены алкоголя: роль полиморфизмов гена CYP2C19 // *World Journal of Personalized Medicine*. — 2017. — Т.1. — №1 — С. 18–26. doi: 10.14341/wjpm9262. [Ivashchenko DV, Ryzhikova KA, Sozaeva ZhA, et al. Pharmacogenetic evaluation of adverse events' risk in patients with alcohol withdrawal syndrome taking bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine: the role of CYP2C19 gene polymorphisms. *World Journal of Personalized Medicine*. 2017;1(1):18–26. (In Russ).]
21. *Practice guideline for the pharmacological treatment of patients with alcohol use disorder*. American Psychiatric Association; 2018. 226 p.
22. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1987;334:1–100.



## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Ивашенко Дмитрий Владимирович [Dmitriy V. Ivashchenko, MD]**, научный сотрудник отдела персонализированной медицины НИЦ, ассистент кафедры детской психиатрии и психотерапии ФГБОУ ДПО «РМАНПО»

**Адрес:** 123836, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, **тел.:** +7 (495) 945-81-39, **e-mail:** dvi1991@yandex.ru, **SPIN-код:** 9435-7794, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2295-7167>

**Рыжикова Кристина Анатольевна [Kristina A. Ryzhikova]**, научный сотрудник отдела молекулярной медицины НИЦ ФГБОУ ДПО «РМАНПО»

**Адрес:** 123836, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, **тел.:** +7 (495) 945-81-39, **e-mail:** kriistinkaa@mail.ru, **SPIN-код:** 2604-1922, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-3505-8520>

**Созаева Жаннет Алимовна [Zhannet A. Sozaeva]**, лаборант-исследователь отдела молекулярной медицины НИЦ ФГБОУ ДПО «РМАНПО»

**Адрес:** 123836, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, **тел.:** +7 (495) 945-81-39, **e-mail:** zhannet.sozaeva@gmail.com, **SPIN-код:** 4138-4466, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5166-7903>

**Пименова Юлия Владимировна [Yuliya V. Pimenova]**, младший научный сотрудник отдела молекулярной медицины НИЦ ФГБОУ ДПО «РМАНПО»

**Адрес:** 123836, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, **тел.:** +7 (495) 945-81-39, **e-mail:** yulia.pimenova@bk.ru, **SPIN-код:** 7600-9686, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-9031-2272>

**Застрожин Михаил Сергеевич [Mikhail S. Zastrozhin, MD, PhD]**, кандидат медицинских наук, врач психиатр-нарколог ГБУЗ «МНПЦ наркологии» ДЗМ; ассистент кафедры наркологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО»

**Адрес:** 123836, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, **тел.:** +7 (495) 742-67-08, **e-mail:** rudnmed@yandex.ru, **SPIN-код:** 5681-4767, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-0607-4812>

**Гришина Елена Анатольевна [Elena A. Grishina, PhD, Assistant professor]**, кандидат биологических наук, доцент, заведующая отделом молекулярной медицины НИЦ ФГБОУ ДПО «РМАНПО»

**Адрес:** 123836, Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, **тел.:** +7 (495) 945-81-39, **e-mail:** gelana@mail.ru, **SPIN-код:** 3357-3591, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-5621-8266>

**Агузаров Альберт Дзастемирович [Albert D. Aguzarov, MD]**, заведующий наркологическим отделением № 9, врач психиатр-нарколог ГБУЗ «МНПЦ наркологии» ДЗМ

**Адрес:** 109390, Москва, ул. Люблинская, д. 37/1, **тел.:** +7 (495) 742-67-08, **e-mail:** aguzarov\_ad@yandex.ru, **SPIN-код:** 4567-8976, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7664-998X>

**Савченко Людмила Михайловна [Lyudmila M. Savchenko, MD, PhD, Professor]**, кандидат медицинских наук, доцент, ученый секретарь, профессор кафедры наркологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО»

**Адрес:** 123836, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, **тел.:** +7 (495) 742-67-08, **e-mail:** uchsovet@mail.ru, **SPIN-код:** 6638-6651, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2411-3494>

**Брюн Евгений Алексеевич [Eugeniy A. Bryun, MD, PhD, Professor]**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой наркологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО»; президент ГБУЗ «МНПЦ наркологии» ДЗМ

**Адрес:** 109390, Москва, ул. Люблинская, д. 37/1, **тел.:** +7 (495) 742-67-08, **e-mail:** eugeniy.bryun@yandex.ru, **SPIN-код:** 6736-7656, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-8366-9732>

**Сычѳв Дмитрий Алексеевич [Dmitriy A. Sychev, MD, PhD, Professor]**, доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН, член-корреспондент РАН, проректор по развитию и инновациям, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «РМАНПО»

**Адрес:** 123836, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, **тел.:** +7 (495) 945-70-90, **e-mail:** dmitry.alex.sychev@gmail.com, **SPIN-код:** 4525-7556, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4496-3680>